

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 4 月 12 日 (12.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 01/25263 A1**

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07K 5/075, A23L 1/236, 1/22, 2/60 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06629
- (22) 国際出願日: 2000 年 9 月 26 日 (26.09.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願平11/284345 1999 年 10 月 5 日 (05.10.1999) JP  
特願平11/284344 1999 年 10 月 5 日 (05.10.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-8315 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石井昭一 (ISHII, Shoichi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 食品研究所内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 石田康昌, 外 (ISHIDA, Yasumasa et al.); 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3丁目20番12号 望星ビル7階 加藤内外特許事務所 Kanagawa (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOLID SWEETENER COMPOSITIONS, LIQUID SWEETENER COMPOSITIONS AND UTILIZATION THEREOF

(54) 発明の名称: 固形状甘味料組成物、液状甘味料組成物及びそれらの使用

(57) Abstract: Solid sweetener compositions (including those in the form of solid foods) with a high degree of sweetness having sweetness characteristics ensuring uniform dispersion in the whole which contain one or more aspartyl dipeptide ester derivatives which are sweetener components having a high degree of sweetness (for example, N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L-( $\alpha$ -aspartyl)-L-phenylalanine 1-methyl ester) together with fillers (including thickeners, carriers, etc.), in particular, at least one compound selected from among saccharides, sugar alcohols, oligosaccharides and polysaccharides and are produced by a process involving the step of mixing the above derivative(s) in the form of a solution. Solutions or suspensions capable of showing a high degree of sweetness over a long period of time which are obtained by uniformly dissolving or suspending at least one of the above-described aspartyl dipeptide ester derivatives having a high degree of sweetness in an edible medium, preferably together with at least one compound selected from among saccharides, sugar alcohols and oligosaccharides as a stabilizer. These solutions, etc. are useful as sweeteners in, for example, imparting sweetness to drinks and foods which have sweetness or are to be sweetened. Thus, liquid sweetener compositions showing a high degree of sweetness over a long period of time, which are excellent in solubility and workability without undergoing scattering, can be obtained.

[続葉有]



---

(57) 要約:

高甘味度甘味料であるN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル等のアスパルチルジペプチドエステル誘導体(1種又は2種以上)と、賦形剤(増量剤、担体等含む。)、特に糖類、糖アルコール類、オリゴ糖類及び多糖類に含まれる化合物の少なくとも1種を含有し、製造段階で少なくとも当該誘導体を溶液状態で混合する工程を含むことにより、全体に均一に分散する甘味質を有する固形状の高甘味度甘味料組成物(固形状食品の形態にあるものを含む。)を提供する。

前記高甘味度を有するアスパルチルジペプチドエステル誘導体の少なくとも1種を食用媒体中、好ましくは糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類に含まれる化合物の少なくとも1種を安定化剤として配合して、均一に溶解或いは懸濁することにより、長期にわたって安定した高甘味度の溶液或いは懸濁液を提供する。

この溶液等は、甘味剤として、また甘味を付与された飲食品や甘味を必要とする製品の甘味の付与等に有用である。飛散することがなく、溶解性が良く作業性に優れ、長期に安定した液状の高甘味度甘味料組成物が得られる。

## 明 細 書

## 固形状甘味料組成物、液状甘味料組成物及びそれらの使用

技術分野

本発明は、新規固形状甘味料組成物、詳しくは高甘味度甘味料である特定の新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体、例えばN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（「誘導体1」と称する。）と、賦形剤とを含有する、当該誘導体が均一に分散する固形状甘味料組成物（甘味を有する固形状食品等を含む。）及びこれを使用した飲食品等に関する。

更に、本発明は、新規液状甘味料組成物、詳しくは前記特定の新規アスパルチルジペプチドエステル誘導体、例えば誘導体1等の少なくとも1種を食用媒体に溶解した溶液を含み、好ましくは当該誘導体を均一かつ安定に分散、溶解する溶液又は懸濁液状の液状甘味料組成物、更に好ましくは、そのための安定化剤として糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類に含まれる化合物の少なくとも1種を含有する、液状高甘味度甘味料組成物（甘味剤等の飲食品の形態にあるものを含む。）及びこれを使用した飲食品、その他甘味を付与された製品等に関する。

背景技術

高甘味度甘味料であるネオテームの甘味強度をショ糖と比較すると、重量比で10000倍（特表平8-503206号公報参照。）、またアスパルテームの甘味強度はショ糖と比較すると重量比で200倍（特公昭47-81031号公報参照。）と報告されており、既に実用化されたり、又は実用化に向けて研究が進められている。その他、高甘味度甘味質を有する高甘味度甘味料が多く提案されているが、実用化されるまでには種々の課題を有している。

従来から存在するものとは異なる甘味度の高い高甘味度甘味料の開発、好ましい甘味質や、安定性等の物性に優れた高甘味度甘味物質或いはこのような高甘味度甘味物質を含む実用性の高い高甘味度甘味料組成物の開発が求められている。

発明の課題

高い甘味度を有する高甘味度甘味料を開発すべく鋭意検討がなされた結果、下

記一般式（２）で示されるアスパルチルジペプチドエステル誘導体が高甘味度を有し、この誘導体が高甘味度甘味料として有用であることが見出され、本件出願人によりこの内容について既に特許出願がなされている。

本発明者等の知見によれば、この誘導体の甘味度倍率は極めて高いが、甘味倍率が極めて高いためか、このまま甘味を要求する食品等に、例えばふりかけて使用すると、甘味が均一に混合せず、甘味が不均一な食品等になり好ましくないことが見出されている。そこで、賦形剤と混合して甘味剤組成物を調製してみたところ、通常の粉末同士の混合ではこの誘導体が均一に分散混合しておらず、これをそのまま使用すると甘味に偏りがあり好ましくないことも確かめられた。

従って、固形状の甘味料組成物を製造する場合、甘味が均質に分散混合する方法が必要となる。そこで、本発明の課題は、当該誘導体を均一に分散混合することを可能とする甘味料組成物の開発にある。

次に、前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体について、本発明者等は更なる検討を行った結果、この誘導体の甘味度倍率は極めて高く、ショ糖に比較して５０００～５００００倍（又はそれ以上）であることを確かめ、高甘味度甘味料として種々の飲食品への利用を試みた。

この誘導体は甘味度、甘味質、ダイエット等の面では十分に満足できるが、原料のままで使用する場合においては、アスパルチルジペプチドエステル誘導体固有の物性に起因した幾つかの問題が生じ、取り扱いが困難であることが分かった。例えば、多くは針状微細な結晶であるため、比容が大きく飛散し易い粉体特性を有している。そのため、取り扱い作業中に飛散して作業環境を悪化させるおそれがある。また、同時に、飛散によるロス（損失）を生じ易い。

種々の飲食品への利用を図る上で水に溶解した高甘味度溶液が安定で液状甘味料組成物として有用であることを見出し、更に検討を進めた結果、例えば水単独に対する溶解性を上げ、水に溶解するときダマ（粉体が固まった状態）等の発生を防ぎ溶解作業を簡便にし、或いは発泡現象を起き難くする等して、食用の媒体に対して溶解性、分散性、安定性を更に改善することにより食品加工上極めて有利となることも課題として見出した。

一方、健康、ダイエット等に対する志向が高まるにつれてショ糖に代わる低力

ロリーで、ノンシュガーの甘味料の開発が期待される。また、褐変やべたつき等の、以前からショ糖使用品にみられる問題点を解決する手段、或いは飲料や冷菓等の製造に適した甘味料の開発が重要な課題である。飲料、冷菓等においては最終製品の品質への甘味料の影響は勿論であるが、その製造工程における作業性や甘味料に由来する物性変化等が甘味料選定上の重要な要素となる。

また、飲料等で予め濃縮タイプの原液を製造し、その希釈乃至はボトリングを別途行う場合や、ベンダーマシーンに原液、シロップとして供給する場合においては輸送や保管等の便宜を図る上でできるだけ容量が少ないことが望ましく、そのような高甘味度の甘味料組成物が要求される。

以上のような状況下に、前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体を安定に含み、飛散せず簡便に取り扱うことができる高甘味度の甘味料組成物が求められている。

そこで、本発明の課題は、前記誘導体について製品の品質のみならず、製造、流通段階における工程管理、作業性において満足できる甘味料組成物を提供、取得することにもある。

そのためには、下記の具体的な課題を解決できる方法の開発にある。

1. 前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体について飛散を防止できる。
2. 溶解速度を高めて溶解を容易にする。
3. 小さい場所で保管でき、均一な甘味を付与できるような高甘味度の甘味料組成物で長期間安定（高溶解、高分散性で）している。

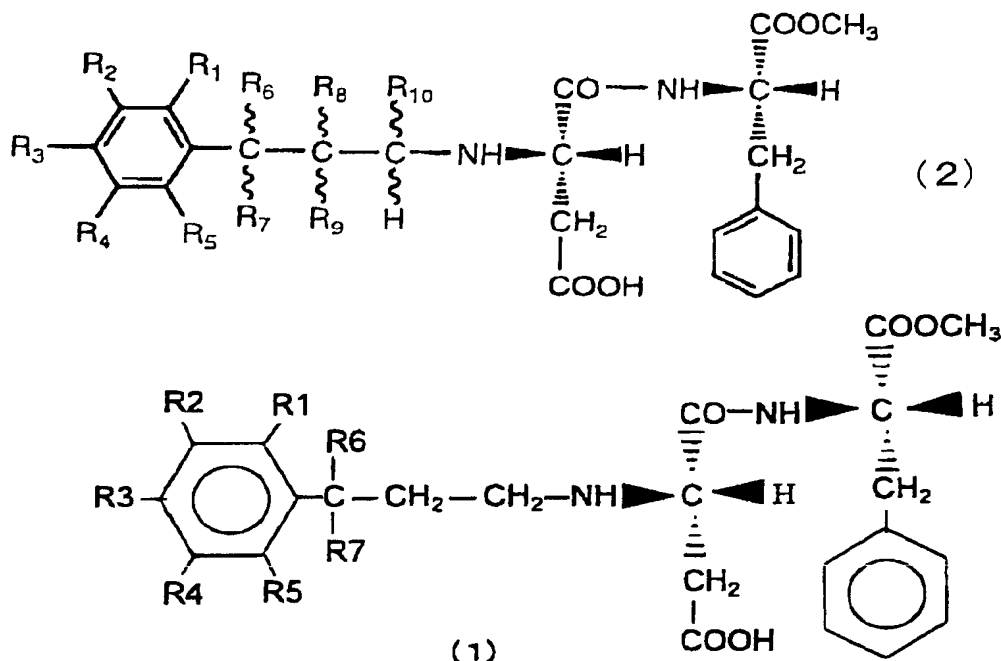
#### 発明の開示

本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、前記高甘味度を有する誘導体と、固体状の賦形剤とを少なくとも含有する組成物であって、製造段階で少なくとも当該誘導体を溶液状態で混合する工程を含むことにより当該組成物中当該誘導体を均一に分散混合する固形状甘味料組成物が得られることを見出し、この知見に基づいて、本発明にその一形態として含まれる発明「固形状甘味料組成物」を完成するに至った。

即ち、この発明は下記一般式（２）、より好ましくは下記一般式（１）で示されるアスパルチルジペプチドエステル誘導体（塩の形態にあるものを含む。）と

固体状の賦形剤とを含有し、製造段階で少なくとも当該誘導体を溶液状態で混合する工程を含むことに特徴を有する当該誘導体を均一に分散混合した固形状甘味料組成物に存する。

本発明の固形状甘味料組成物に使用する前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体には塩の形態にあるものも含まれ、また1種単独の誘導体と2種以上の誘導体の混合物が含まれる。



但し、上記式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>はそれぞれ相互に独立していて、水素原子、水酸基、炭素数1～3のアルコキシ基（メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ等）、炭素数1～3のアルキル基（メチル、エチル、n-プロピル等）及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基（O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>等）何れかを表す。ここで、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>、或いはR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>については、それぞれ両者（R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>、又はR<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>）が一緒になってメチレンジオキシ基（OCH<sub>2</sub>O）を形成してもよい。

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>はそれぞれ相互に独立していて、水素原子又は炭素数が1～3のアルキル基（メチル、エチル、イソプロピル等）基を、それぞれ表す。ここで、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>から選択される任意の2つの置

換基については、それぞれ一緒になって炭素数が1～5のアルキレン基（ $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 等）を形成してもよい。

$\text{R}_6$ と $\text{R}_7$ が、或いは $\text{R}_8$ と $\text{R}_9$ とがそれぞれ異なる置換基を表す場合或いは $\text{R}_{10}$ が水素原子以外の置換基を表す場合、これら（ $\text{R}_6$ と $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ と $\text{R}_9$ 又は $\text{R}_{10}$ ）が結合する炭素原子の立体配位には制限は無く、例えば（R）、（S）及び（RS）の何れでもよいし、それら混合物でもよい。尚、前記一般式（2）において $\text{R}_6 \sim \text{R}_{10}$ や水素原子と炭素原子との結合手が波線で記載されているのは、その結合手の向きが任意であることを意味する。

但し、 $\text{R}_6$ が水素原子又はメチル基を、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 及び $\text{R}_{10}$ が同時に水素原子を、それぞれ表す誘導体、及び $\text{R}_2$ がメトキシ基を、 $\text{R}_3$ が水酸基を、 $\text{R}_{10}$ が水素原子又はメチル基を、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 及び $\text{R}_9$ が同時に水素原子を、それぞれ表す誘導体については除かれる。

本発明の固形状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体としては、前記式中 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 及び $\text{R}_{10}$ が何れも水素原子を表す誘導体がより好ましい。

本発明の固形状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体としては、ショ糖に比して4,000倍を超える甘味強度を有する誘導体が好ましい。

下記の内容も本発明の固形状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体に好ましい誘導体として含まれる。

- [1] 前記式（2）中、 $\text{R}_3$ が水酸基又はメトキシ基であり、 $\text{R}_4$ 及び $\text{R}_5$ が水素原子である誘導体。
- [2] 前記式（2）中、 $\text{R}_1$ が水酸基である誘導体。
- [3] 前記式（2）中、 $\text{R}_1$ が水素原子である誘導体。
- [4] 前記式（2）中、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_6$ 及び $\text{R}_7$ が水素原子である誘導体。
- [5] 前記式中、 $\text{R}_2$ が水素原子、水酸基及びメチル基の何れかである上記誘導体。

前記誘導体には塩の形態にあるものが含まれ、その塩には、例えば塩酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等食

用として可能な塩の形態が含まれる。

本発明の固形状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチド誘導体として、特に好ましくは下記表 1 に示される 9 誘導体を挙げることができる ( $R_8$ 、 $R_9$  及び  $R_{10}$  は何れも水素原子を表す)。

[表 1]

| 誘導体<br>番号 | $R_1$ | $R_2$           | $R_3$            | $R_4$ | $R_5$ | $R_6$           | $R_7$           |
|-----------|-------|-----------------|------------------|-------|-------|-----------------|-----------------|
| 1         | H     | OH              | OCH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | H               |
| 2         | H     | H               | OCH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | H               |
| 3         | H     | OH              | OCH <sub>3</sub> | H     | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 4         | H     | CH <sub>3</sub> | OH               | H     | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 5         | H     | H               | OCH <sub>3</sub> | H     | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 6         | H     | H               | OH               | H     | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 7         | OH    | H               | OCH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | H               |
| 8         | H     | CH <sub>3</sub> | OH               | H     | H     | H               | H               |
| 9         | OH    | H               | OH               | H     | H     | H               | H               |

前述の如く本発明の固形状甘味料組成物に使用する前記誘導体としては、1 種のみ使用することもできるし、複数を混合使用することもできる。更に、本発明の目的を阻害しない範囲で、更に別の甘味成分を含有することができる。

本発明の固形状甘味料組成物において賦形剤とは、該誘導体の高甘味度を調整する成分で、糖類、糖アルコール類、オリゴ糖類、多糖類等を含み、呈味成分ではない増量剤や、担体等として使用するものを含む。

固体状の賦形剤としては、糖類、糖アルコール類、オリゴ糖類及び多糖類に含まれる化合物の少なくとも 1 種が好ましく採用される。

糖類としては、ショ糖（ショ糖の誘導体を含む。）、転化糖、異性化糖、ブドウ糖、果糖、乳糖、麦芽糖、D-キシロース及び異性化乳糖を、糖アルコール類としてはマルチトール（還元麦芽糖水飴等を含む。）、ソルビトール、マンニト



ール、エリスリトール、キシリトール、ラクチトール（還元乳糖等を含む。）、パラチニット、還元澱粉糖化物（水添水飴等を含む。）等を使用することができる。オリゴ糖類としては、フラクトオリゴ糖（ネオシュガー等を含む。）、マルトオリゴ糖（直鎖オリゴ糖等を含む。）、イソマルトオリゴ糖（分岐オリゴ糖等を含む。）、ガラクトオリゴ糖、大豆オリゴ糖及び乳果オリゴ糖等を、更に、多糖類としては、グルコマンナン、食物繊維（グアーガム酵素分解物[ガラクトマンナン加水分解物等]、難消化性デキストリン（食物繊維含有デキストリン）、ポリデキストロース、澱粉類（デキストリン、可溶性澱粉、加工澱粉等を含む。）等を使用することができる。本発明の固形状甘味料組成物においてこれらの賦形剤は、1種を使用することもできるし、複数配合して使用することもできる。

尚、前記ショ糖にはショ糖の誘導体が含まれ、その例としては砂糖結合水飴（カップリングシュガー、グルコシルスクロース等を含む。）、パラチノース（イソマルチュロース等を含む。）、トレハロース等を挙げることができる。

本発明の目的を阻害しない範囲で、更に別の賦形剤（担体、増量剤等を含む。）を配合することもできる。

本発明の固形状甘味料組成物においてはその製造段階で少なくとも当該誘導体を溶液状態で混合する工程を含んでおればよい。その際、誘導体が全て溶解していることが望ましいが、均一に分散していてもよく、或いは一部溶解一部分散の状態でもよい。

好ましくは、組成物全体を溶液状態にして均一に混合、必要により乾燥することにより目的とする本発明の固形状甘味料組成物が得られる。そのための溶媒としては、本発明の固形状甘味料組成物に使用する誘導体、好ましくは賦形剤を溶解する溶媒で飲食用に使用可能な溶媒が使用される。使用される溶剤は1種単独でも混合溶媒でもよい。好ましくは、水、エタノール等アルコール類、ポリ酢酸ビニル、油脂類等を挙げることができる。その組成物を均一に混合する方法としては、液体系と固体系とで均一に混合する方法、或いは液体系で混合する方法として公知或いは使用可能な方法を採用することができる。必要により溶媒を除去する方法が必要になるが、各種の使用可能な乾燥方法を採用することができる。

本発明の固形状甘味料組成物には、甘味剤（卓上、その他）の他、更に組成物

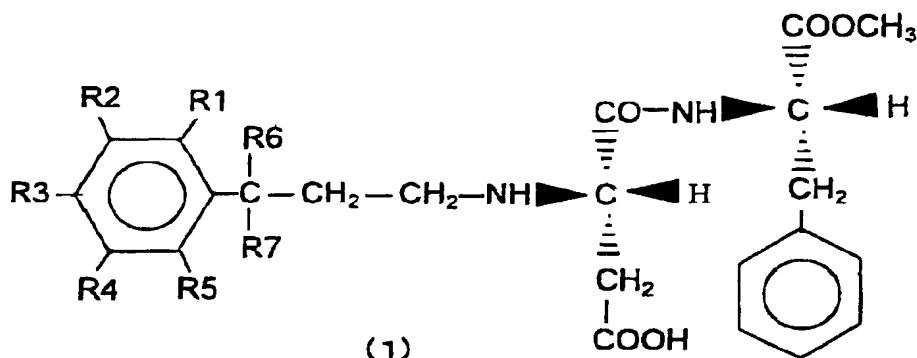
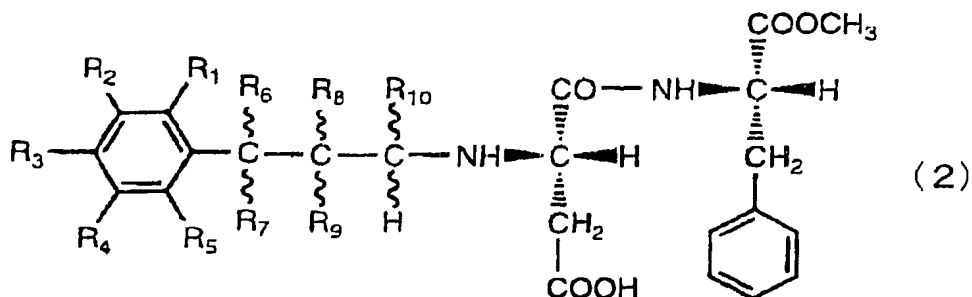
中に食品として必要な成分を含み、このようにして得られる固体状食品も本発明に含まれる。そのような例としては、粉末ジュース、粉末ココア、粉末コーラ、インスタントのコーヒーや紅茶類、チョコレート、チューインガム、健康食品、医薬品等が含まれる。

また、前記本発明の固形状甘味料組成物を使用して得られ、又は得られうるような飲食品（コーラ飲料）、その他本発明品（固形状甘味料組成物）として得られる製品、例えば粉末ジュースを水に溶解し得られるジュース、このように本発明品により甘味を付与された製品（本発明品の甘味剤を使用したパン、本発明品の甘味剤又はチョコレートを使用したケーキ、本発明品をトッピング剤として使用した食品、例えばヨーグルト等）も本発明の固形状甘味料組成物又はその使用に含まれる。

一方、本発明の前記課題のうち前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体について製品の品質のみならず、製造、流通段階における工程管理、作業性において満足できる甘味料組成物を提供、取得するとの課題解決に向けて、本発明者等は、更に検討を行った結果、前記高甘味度を有するアスパルチルジペプチドエステル誘導体を水、アルコール等の食用媒体中に含み、かつ安定した液状の甘味料組成物を開発することに成功した。食用媒体を使用して、これに前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体を安定に溶解せしめた溶液、好ましくはこの誘導体を含み、安定に溶解、安定に分散する懸濁溶液を見出し、この知見に基づいて本発明の別の態様である発明「液状甘味料組成物」を完成するに至った。

即ち、この発明は、下記一般式（２）、より好ましくは下記一般式（１）で示されるアスパルチルジペプチドエステル誘導体（塩の形態にあるものを含む。）の少なくとも１種を食用媒体、水アルコール等に溶解した溶液を含有することに特徴を有する液状甘味料組成物に存する。

本発明の液状甘味料組成物に使用する前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体には塩の形態にあるものが含まれ、１種単独の誘導体又は２種以上の誘導体の混合物が使用される。



但し、上記式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子、水酸基、炭素数1～3のアルコキシ基（メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ等）、炭素数1～3のアルキル基（メチル、エチル、 $n$ -プロピル等）及び炭素数が2又は3のヒドロキシアルキルオキシ基（ $O(CH_2)_2OH$ 、 $OCH_2CH(OH)CH_3$ 等）何れかを表す。ここで、 $R_1$ 及び $R_2$ 、或いは $R_2$ 及び $R_3$ については、それぞれ両者（ $R_1$ と $R_2$ 、又は $R_2$ と $R_3$ ）が一緒になってメチレンジオキシ基（ $OCH_2O$ ）を形成してもよい。

$R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子又は炭素数が1～3のアルキル基（メチル、エチル、イソプロピル等）基を、それぞれ表す。ここで、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ から選択される任意の2つの置換基については、それぞれ一緒になって炭素数が1～5のアルキレン基（ $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2$ 等）を形成してもよい。

$R_6$ と $R_7$ が、或いは $R_8$ と $R_9$ とがそれぞれ異なる置換基を表す場合或いは $R_{10}$ が水素原子以外の置換基を表す場合、これら（ $R_6$ と $R_7$ 、 $R_8$ と $R_9$ 又は $R_{10}$ ）が

結合する炭素原子の立体配位は（R）、（S）及び（R S）の何れでもよいし、それらの混合形態でもよい。尚、前記一般式（2）において $R_6 \sim R_{10}$ や水素原子と炭素原子との結合手が波線で記載されているのは、その結合手の向きが任意であることを意味する。

但し、 $R_6$ が水素原子又はメチル基を、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ が同時に水素原子を、それぞれ表す誘導体、及び $R_2$ がメトキシ基を、 $R_3$ が水酸基を、 $R_{10}$ が水素原子又はメチル基を、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 及び $R_9$ が同時に水素原子を、それぞれ表す誘導体については除かれる。

本発明の液状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体としては、前記式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ が何れも水素原子を表す誘導体がより好ましい。

本発明の液状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体としては、ショ糖に比して4, 000倍を超える甘味強度を有する誘導体が好ましい。

下記の内容も本発明の液状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体に好ましい誘導体として含まれる。

- [1] 前記式（2）中、 $R_3$ が水酸基又はメトキシ基であり、 $R_4$ 及び $R_5$ が水素原子である誘導体。
- [2] 前記式（2）中、 $R_1$ が水酸基である誘導体。
- [3] 前記式（2）中、 $R_1$ が水素原子である誘導体。
- [4] 前記式（2）中、 $R_2$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ が水素原子である誘導体。
- [5] 前記式中、 $R_2$ が水素原子、水酸基及びメチル基の何れかである上記誘導体。

前記誘導体には塩の形態にあるものが含まれ、その塩には、例えば塩酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等食用として可能な塩の形態が含まれる。

本発明の液状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチド誘導体として、特に好ましくは下記表2に示される9誘導体を挙げることができる（ $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は何れも水素原子を表す）。

[表 2]

| 誘導体<br>番号 | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub>  | R <sub>7</sub>  |
|-----------|----------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 1         | H              | OH              | OCH <sub>3</sub> | H              | H              | H               | H               |
| 2         | H              | H               | OCH <sub>3</sub> | H              | H              | H               | H               |
| 3         | H              | OH              | OCH <sub>3</sub> | H              | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 4         | H              | CH <sub>3</sub> | OH               | H              | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 5         | H              | H               | OCH <sub>3</sub> | H              | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 6         | H              | H               | OH               | H              | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 7         | OH             | H               | OCH <sub>3</sub> | H              | H              | H               | H               |
| 8         | H              | CH <sub>3</sub> | OH               | H              | H              | H               | H               |
| 9         | OH             | H               | OH               | H              | H              | H               | H               |

食用媒体（水、アルコール等）には安定化剤（倍散剤）、増粘剤、賦形剤等を含むことができる。好ましくはこれ等を懸濁媒体として使用することができる。

安定化剤として、糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類に含まれる化合物の少なくとも1種を添加することができる。その結果、前記誘導体を高溶解性、高分散性に優れ、安定した懸濁液を調製することができる。

糖類としては、ショ糖（ショ糖の誘導体を含む。）、転化糖、異性化糖、ブドウ糖、果糖、乳糖、麦芽糖、D-キシロース及び異性化乳糖を、糖アルコール類としては、マルチトール、ソルビトール、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、ラクチトール、パラチニット及び還元澱粉糖化物、還元澱粉加水分解物を、オリゴ糖類としては、フラクトオリゴ糖、マルトオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、大豆オリゴ糖及び乳化オリゴ糖を、それぞれ好ましい安定化剤として挙げることができる。その他、ショ糖の誘導体として砂糖結合水飴等[カップリングシュガー：グルコシルスクロース等]、パラチノース（イソマルチュロース等を含む。）、トレハロース等を挙げることができる。

前記の如く、食用媒体としては水、アルコール、この何れかを含む混合溶媒等の液状媒体を使用するのが好ましく、前記の如く安定化剤等を含んでいてもよい。前記誘導体の少なくとも 1 種を液状媒体に対する溶解度より高濃度に含有する懸濁液、特に好ましくは均一な懸濁液の状態にすることができる。

前記誘導体の少なくとも 1 種を液状媒体に対する溶解度よりも高濃度に含有する懸濁液と液状媒体とを混合することにより安定した懸濁状の甘味料組成物を得ることができる。このような混合において使用する混合には真空混合法が好ましく採用される。

本発明の液状甘味料組成物には、甘味剤、飲料、冷菓、シロップ等、飲食品、医薬品等の形態にあるものが含まれる。

更に、このような液状の甘味料組成物を使用した飲料、冷菓、デザート等の飲食品、医薬品、口腔化粧品、その他甘味を付与された製品等も本発明に含まれる。

#### 発明の実施の形態

以下、本発明の実施の形態について説明するが、先ず本発明の固形状甘味料組成物について説明し、その後本発明の液状甘味料組成物について説明する。

(本発明の固形状甘味料組成物について)

本発明の固形状甘味料組成物に使用する前記一般式 (2) で示されるアスパルチルジペプチドエステル誘導体としては、特に前記 9 種の誘導体 (それぞれ「誘導体 1」～「誘導体 9」と称する。) が高甘味度である点で好ましい。これらの誘導体を中心に本発明の固形状甘味料組成物について説明するが、本発明の固形状甘味料組成物はこれら誘導体の使用に限定されるものではない。

本発明の固形状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体はアスパルテムを、フェニル基上に種々の置換基を持ち、なおかつ主鎖上に 1 から 2 個のアルキル置換基を持つ 3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは (2-フェニルエチル) アルキルケトン誘導体と還元剤 (例えば水素/パラジウム炭素触媒) とを用いて還元的にアルキル化することによって容易に合成できる。或いは通常のペプチド合成法 (泉屋等、ペプチド合成の基礎と実験: 丸善 1985. 1. 20 発行) に従って得ることができる  $\beta$  位

のカルボン酸に保護基を持つアスパルテーム誘導体（例えば $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-アミノ酸メチルエステル）を、上記3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体と還元剤（例えば $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ ）とを用いて還元的にアルキル化（A. F. Abdel-Magid等、Tetrahedron Letters, 31, 5595 (1990)）した後に保護基を除去する方法、或いは必要に応じて不飽和結合を還元剤で飽和する方法によって得ることができる。上記3-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（2-フェニルエチル）アルキルケトン誘導体の代わりにこれらのアセタール或いはケタール誘導体等が還元的アルキル化の際のアルデヒド或いはケトン成分として用いられ得ることは勿論である。

これら誘導体は、前記に示したような公知のペプチド合成法や後記実施例の欄に、誘導体1～9についてその製造例が示されているので、これらに基づいて容易に製造することができる。

本発明の固形状甘味料組成物においては、アスパルチルジペプチドエステル誘導体と、本発明の固形状甘味料組成物に使用する固形状の賦形剤との配合組成については特に制限は無い。

しかしながら、本発明の固形状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体の含有量について、当該誘導体（1種又は2種以上）と賦形剤の全重量に占める当該誘導体の比率で、好ましくは2 ppm（重量）～95%（重量）程度使用することができる。また、本発明の固形状甘味料組成物における全組成（重量）当たり当該誘導体を、好ましくは0.2 ppm（重量）～95%（重量）程度使用することができる。

組成物を混合する場合、少なくとも本発明の固形状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体を溶液状態で賦形剤を含む組成物成分と混合するものであり、組成物全体を溶液状態で均一に混合することもできる。

本発明の固形状甘味料組成物は、甘味剤、例えば卓上甘味剤として使用することができる。この場合、前記アスパルチルペプチドエステル誘導体を少なくとも1種と、固体状賦形剤を1種とを含有しておればよい。

更に、別種の甘味成分（アスパルテーム等他の高甘味度甘味料や、糖、糖アルコール等、第三、第四の甘味成分）を配合したり、塩化ナトリウム等の塩等、甘味成分以外の必要な成分を配合することもできる。

本発明の固形状甘味料組成物を甘味剤として使用する場合には、前記賦形剤以外で必要により甘味剤用の担体、増量剤等（本発明の固形状甘味料組成物に使用する賦形剤に含まれる。）を使用することができる。この場合、例えば従来から知られ、又は使用されている甘味剤用の担体、増量剤等を使用することができる。

本発明の固形状甘味料組成物には、甘味剤のように甘味料と賦形剤とで実質的に構成される組成物や、フォンダン様食品のように甘味料と賦形剤とで実質的に構成される食品が含まれるが、前記賦形剤や甘味成分等以外で食品として必要な成分を各種配合することにより甘味を有する食品組成物を製造することができ、これも本発明の固形状甘味料組成物に含まれる。このような甘味料組成物には、甘味成分、賦形剤成分以外で、それぞれの目的に必要な固体成分を混合する。粉末ジュースであれば果実味を呈する成分、キャンディーやゼリーであればそれらのための風味成分、錠菓であればそのための成分（外側は別途調製要）、栄養剤であれば栄養成分、医薬品であれば医薬活性成分、粉末コーヒーであればコーヒー成分、粉末乳製品であれば乳成分、歯磨き剤であれば歯磨き成分等が配合される。

具体的には、粉末状製品として、卓上甘味剤（粉末賦形剤の微結晶表面に被覆）、粉末ココア、粉末コーラ、粉末コーヒー（噴霧乾燥品）、インスタントコーヒー、健康食品（凍結乾燥品）、粉末ジュース（濃縮乾燥品）、顆粒状品として、薬品、造粒品として粉末調味料、その他固体状製品として、チョコレート、チューインガム、フォンダン様食品が挙げられる。

本発明品（固形状甘味料組成物）を製造するには特に困難は無く、例えば溶媒を使用する混合分散方法を利用して行うことができる。以下に、好ましい方法を若干説明する。

1. 均一に溶解した組成物の溶液を乾燥して組成物を製造する。
2. 濃縮乾燥、例えばアスパルテーム含有糖（特開昭63-146768号公報等参照



。）、噴霧乾燥、例えば甘味を付与するための組成物（特開昭58-20588号公報等参照。）、凍結乾燥、例えばインスタントコーヒー（特開昭59-45849号公報等参照。）、押し出し造粒、例えば低カロリー甘味料（特開平1-206969号公報等参照。）、及び糖成型物への吸収法の何れかにより固形化する、例えば固形甘味料（特開昭58-36368号公報等参照。）。

前記溶液を使用する場合の溶液を構成する溶媒としては、水、エタノール等アルコール、及びこの両者の何れか一方を少なくとも含む均一混合溶媒の何れかが好ましい。即ち、水単独溶媒、アルコール単独溶媒が多く採用されるが、水とアルコールの混合溶媒等、水及びアルコールの少なくとも 1 種を含む混合溶媒を使用することもできる。

3. 前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体を含む溶液を賦形剤に均一に被覆する、例えばエリスリトール組成物の製造（特開平4-335870号公報等参照。）。

4. 溶液を構成する溶媒として、水、エタノール等アルコール、又は水及びアルコールの少なくとも1種を含む混合溶媒を使用して、当該溶液を当該粉末賦形剤の微結晶表面に噴霧散布して混合する、例えば外観微結晶状の低カロリー甘味料組成物（特開平1-95741号公報等参照。）。

一方、本発明の固形状甘味料組成物を甘味剤（本発明品）として使用して、更に甘味の付与を必要とする飲食品等の製品、例えば、果汁飲料、コーラ飲料、氷菓、アイスクリーム、アイスキャンディー、パン、ケーキ等、衛生製品、化粧品（歯磨き剤を始めとする口腔用組成物を含む。）、医薬品及び人以外の動物用製品等の各種製品を製造することができ、このように本発明の固形状甘味料組成物を、本発明品である前記甘味剤、その他の発明品（チョコレート等）として使用して得られる飲食品等も本発明に含まれる。

例えば、本発明品である粉末ジュース（固形状甘味料組成物）を水に溶解して得られる甘味が均質に分散したジュースのように本発明の固形状甘味料組成物の直接的（本来の目的での）使用により、得られる飲食品等は勿論のこと本発明に含まれる。

(本発明の液状甘味料組成物について)

以下に、本発明の液状甘味料組成物について説明する。

本発明の液状甘味料組成物に使用する前記一般式（２）、特に（１）で示されるアスパルチルジペプチドエステル誘導体としては、特に前記９種の誘導体（それぞれ「誘導体１」～「誘導体９」と称する。）が高甘味度である点で好ましいので、この誘導体を中心に本発明の液状甘味料組成物を説明するが、本発明の液状甘味料組成物はこれら誘導体の使用に限定されるものではない。

本発明の液状甘味料組成物に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体はアスパルテームを、フェニル基上に種々の置換基を持ち、なおかつ主鎖上に１から２個のアルキル置換基を持つ３－フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（２－フェニルエチル）アルキルケトン誘導体と還元剤（例えば水素／パラジウム炭素触媒）とを用いて還元的にアルキル化することによって容易に合成できる。或いは通常のパепチド合成法（泉屋等、ペプチド合成の基礎と実験：丸善 1985. 1. 20 発行）に従って得ることができるβ位のカルボン酸に保護基を持つアスパルテーム誘導体（例えばβ－Ｏ－ベンジル－α－Ｌ－アスパルチル－Ｌ－アミノ酸メチルエステル）を、上記３－フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（２－フェニルエチル）アルキルケトン誘導体と還元剤（例えば $\text{NaBH}_4$ ）とを用いて還元的にアルキル化（A. F. Abdel-Magid等, Tetrahedron Letters, 31, 5595 (1990)）した後に保護基を除去する方法、或いは必要に応じて不飽和結合を還元剤で飽和する方法によって得ることができる。上記３－フェニルプロピオンアルデヒド誘導体、シンナムアルデヒド誘導体或いは（２－フェニルエチル）アルキルケトン誘導体の代わりにこれらのアセタール或いはケタール誘導体等が還元的アルキル化の際のアルデヒド或いはケトン成分として用いられ得ることは勿論である。

これら誘導体は、前記に示したような公知のペプチド合成法や後記実施例の欄に、誘導体１～９についてその製造例が示されているので、これらに基づいて容易に製造することができる。

本発明の液状甘味料組成物に安定化剤として使用する糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類（以下併せて、「本発明の液状甘味料組成物に使用する糖類等」と

称することがある。)について説明する。

糖類については糖類のうち、甘味を有し水溶性であるものが好ましく使用される。例えば、ショ糖（ショ糖の誘導体を含む。）、転化糖、異性化糖、ブドウ糖、果糖、乳糖、麦芽糖、D-キシロース及び異性化乳糖を含み、ショ糖の誘導体には、例えば砂糖結合水飴（カップリングシュガー、グルコシルスクロース等）、パラチノース、（イソマルチュロース等）、トレハロース等が含まれる。

糖アルコールは還元糖を意味し、オリゴ糖類はブドウ糖や果糖等の単糖の基本骨格数個を有する多糖を意味する。糖アルコール類としては、マルチトール、ソルビトール、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、ラクチトール、パラチニット、還元澱粉糖化物及び還元澱粉加水分解物を、またオリゴ糖類としては、フラクトオリゴ糖、マルトオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、大豆オリゴ糖及び乳化オリゴ糖を挙げることができる。

これらの化合物を本発明の液状甘味料組成物において安定化剤として使用する場合、1種でも複数でも使用することができる。

上記例示の化合物の中では、本発明の液状甘味料組成物で使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体の安定化（高溶解性、高分散性の面で）を図る上で、異性化糖、ソルビトール等の糖アルコール、還元澱粉加水分解物、カップリングシュガー等を配合、使用するのが好ましい。

これらの安定化剤の使用により、本発明の液状甘味料組成物に使用前記誘導体を含有せしめることができ、本発明の液状甘味料組成物に使用する糖類等による甘味も強化された高甘味度の液状組成物が得られると同時に、前記誘導体が液体系でも極めて安定に保持され、使用時も特に懸濁液の場合前記誘導体の結晶が液体中に均一に分散浮遊して、水等の食用媒体中の分散性、溶解性にも優れた効果を発現する。その結果、本発明品（液状甘味料組成物）を甘味剤や飲食品の形態で使用することもできるし、飲料、デザート、冷菓等の原料として実用性の高い甘味剤を提供することもできる。

本発明の液状甘味料組成物に使用前記誘導体は、一般的には水に対する溶解度が小さい（1～1000mg/100ml）が、高甘味度であるので、僅かに溶解する量で十分に甘味度は保証されるが、その溶解度以上に添加して、懸濁液として好ま

しく使用することもできる。懸濁液を製造する場合の懸濁媒体（分散媒）は、低粘度であれば不均一に沈降が観られる場合があるが、この場合使用時に振る等して振動を与えることにより均一に分散させることができるが、このような場合常時均質に維持するには、好ましくは少なくとも前記誘導体の浮遊安定性を維持できる程度の粘度を有する懸濁媒体（好ましくは、水等の食用媒体に本発明の液状甘味料組成物に使用する糖類等を安定化剤として含む溶液）を選択使用するか、或いはキサンタンガム、グアガム等のガム質、多糖類等の増粘安定化剤、比重増加成分を更に添加する等して、懸濁媒体に対する前記誘導体の分散、浮遊安定性をより高めることができる。

懸濁媒体に対する前記誘導体（１種以上）の添加量については、少なくとも前記誘導体の一部が未溶解の状態を安定に維持できる量使用するのが好ましい。

懸濁液を製造するための前記誘導体の添加量の下限は、保存温度乃至室温下で前記誘導体を過飽和にするに要する量であり、上限は目的とする甘味度に応じて要求される前記誘導体の量である。勿論、目的とする甘味度に応じて要求される前記誘導体の量が飽和に満たない量の場合には、当然溶解した液体となるが、当然本発明の液状甘味料組成物として使用することができる。

懸濁媒体に添加使用できる安定化剤（倍散剤）を使用する場合、１種又は２種以上を組み合わせ使用することができる。更に、他の調味成分（例えば、L-グルタミン酸ナトリウム、5'-ヌクレオチド等の呈味物質、ステビオサイド類、サッカリン等の甘味物質、有機酸、アミノ酸、ペプチド類、エキス類等。）、香料、香辛料、着色料、カルシウム、マグネシウム等の無機物質、ビタミン、脂質等を併用してもよい。油脂を併用する場合、O/W型又はW/O型の乳化物として提供することも可能である。

本発明の液状甘味料組成物を製造するには、特に困難は無く、例えば単に前記誘導体（１種以上）を直接添加混合し溶液状、或いは懸濁状（スラリー状）にすることもできる。使用する懸濁媒体（好ましくは、水に安定化剤として糖類等を含んだ溶液）を加温し、これに前記誘導体を添加混合して冷却することにより製造することもできる。好ましくは、気泡の抱き込みを防ぎながら前記誘導体をより均一に分散させるためには、以下の方法を採用すればよい。

前記誘導体及び水（及び／又は安定化剤の一部）を含む懸濁物（スラリー）を調製し、次いでこれと安定化剤（既に一部使用の場合は残り全部）とを混合する。この際、懸濁物（スラリー）は好ましくは、予め前記安定化剤の一部と直接混合（均質化）するか、又は前記誘導体及び水を混合（均質化）した後、安定化剤の一部と混合（均質化）する方法により調製し、次いで残りの多量の安定化剤と合わせて、好ましくは真空混合することにより気泡の形成を防ぎつつ、前記誘導体の粒子が均一に分散した液状甘味料組成物を製造することができる。

本発明において、液状甘味料組成物の形態としては液体（均一溶液又は分散溶液）、ペースト状、ソフト乃至ハードクリーム状等の流動乃至は半流動状の形態を挙げることができ、これら全て本発明に含まれる。例えば、ペースト状クリーム状の場合、粘度の高い原料と混合する際の作業性に優れ、冷菓等の製造に好適である。

本発明の液状甘味料組成物は、前記誘導体の保存安定性に優れている（誘導体自体の分解もなく、長期に高溶解、高分散性を保つ。）ため、甘味ロス（損失）が少なく、高甘味度液状甘味料組成物を取得でき、加えて安定化剤の使用により、更に水に対する分散、溶解性を前記誘導体単品に比べて著しく向上させることができるので、飲料、冷菓、シロップ、ベンダー等の用途に好適な甘味料組成物として広くその利用が期待される。

本発明の液状甘味料組成物においては、前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体と、安定化剤としての本発明の液状甘味料組成物に使用する糖類等との配合組成については特に制限は無い。

前記糖類等の使用により安定化効果が得られると共に、糖類等の選択により、甘味質改善或いは調整の効果も得られる。

更に、増粘剤や賦形剤、或いは界面活性剤の使用により、溶解性、分散性においてより安定化効果を得ることができる。

更に、別種の甘味成分（第三、第四の甘味成分：アスパルテーム等その他の高甘味度甘味料）を配合したり、塩化ナトリウム等の塩等、甘味成分以外の必要な成分を配合することもできる。

本発明の液状甘味料組成物は、代表的には甘味剤（本発明品）として使用する

ことができる。この場合、前記誘導体を少なくとも1種（塩の形態にあるものも可。）と、安定化剤を少なくとも1種含有して食用媒体中に前記誘導体が安定に溶解しておればよく、特に懸濁液の場合には好ましくは一部未溶解の前記誘導体は均一に分散しておればよい。このような安定化剤を含んだ水等の食用媒体を溶解又は懸濁媒体として使用するのが好ましい。

本発明の液状甘味料組成物を甘味剤や飲食品として使用する場合には、前述の通り、より安定化を図るために必要により甘味剤用の担体、増粘剤、増量剤及び／又は賦形剤を使用することができる。この場合、例えば従来から知られ、又は使用されている甘味剤用の担体、増粘剤、増量剤、賦形剤等を使用することができる。

このような担体等には、安定化剤として例示した前記糖類等を使用することができるし、それ以外のもので、従来から甘味剤用の担体として使用され、又は使用可能なものを使用することもできる。

本発明品を甘味剤の形態で製造することができるが、甘味剤の形態以外で、必要な飲食品成分や賦形剤を使用することにより冷菓等の飲食品の形態で本発明の液状甘味料組成物を製造することもできる。

本発明の液状甘味料組成物は、更に甘味の付与を必要とする飲食品等の製品、例えば菓子（冷菓、ゼリー、ケーキ、キャンディー）、パン、チューインガム、衛生製品、化粧品（歯磨剤を始めとする口腔用組成物を含む。）、薬品及び人以外の動物用製品等の各種製品の甘味剤として使用することができ、このようにして甘味が付与された製品の形態として、また甘味の付与を必要とする当該製品に対する甘味付与方法においても本発明の液状甘味料組成物を使用することができ、これらも当然本発明に含まれる。これらの使用方法については、甘味剤或いは甘味付与方法のために甘味剤を使用する場合に用いる方法として知られている方法を採用して行うことができる。

本発明の液状甘味料組成物の使用により、飛散の問題も無い、溶解性が良好で作業性に優れ、省スペースで長期間にわたって安定に使用することができ、均一な甘味を提供することができる。

#### 実施例

以下、実施例及び比較例、更には本発明に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体の製造例を示して、本発明をより詳細に説明する。

#### (実施例 1) 甘味倍率の測定

##### [甘味倍率の求め方]

誘導体 2 はショ糖の 6 5 0 0 倍と想定して、PSE 1 0 % 濃度となるように希釈した ( $15.5\text{mg}/1000\text{ml} = 10/6500\text{g}/100\text{ml}$ ) 水溶液を調製した。ショ糖濃度①6.94 %②8.33 %③10 %④12 %⑤14.4 %の各水溶液を調製し、誘導体 2 の水溶液の甘味強度がどの番号のものと似ているか、試飲して官能評価を行った。パネラー 2 0 名の平均点を求めた結果、2.25 点であった。

次の計算により、当該誘導体 2 の甘味強度は 8.75 % であった [ $(10.0 - 8.33) \times 0.25 + 8.33 = 8.75$ ]。従って、甘味倍率はショ糖に対して 5600 倍 ( $= 8.75 / 0.00155$ ) であった。同様に実験を行うと、誘導体 1 は 22600 倍であった。更に、同様にして、他の誘導体 (3 ~ 8) についても甘味倍率を求めることができる。また、コーラ液中での甘味倍率も、ショ糖 1 0 % コーラ液を比較例として、同様に求めることができる。

尚、コーラ液の組成は下記の通りである。

|           |              |
|-----------|--------------|
| クエン酸 (結晶) | 0.25g/1000ml |
| クエン酸ナトリウム | 0.10g/1000ml |
| 85 % リン酸  | 0.3g/1000ml  |
| コーラベース    | 2ml/1000ml   |
| コーラエッセンス  | 1ml/1000ml   |
| 甘味料 (試料)  | 所定量          |

尚、比較液の濃度として、前記①～⑤のショ糖濃度を採用した。

##### [結果]

下記に、このようにして求められたショ糖に対する甘味倍率を示した。

| 試 料   | 水溶液中  | コーラ液中 |
|-------|-------|-------|
| 誘導体 1 | 22600 | 22600 |
| 誘導体 2 | 5500  | 4900  |
| 誘導体 3 | 42400 | 37000 |
| 誘導体 4 | 43500 | 29600 |
| 誘導体 5 | 8400  | 8000  |
| 誘導体 6 | 14900 | 14000 |
| 誘導体 7 | 11100 | 10600 |
| 誘導体 8 | 18200 | 15800 |
| 誘導体 9 | 8000  | 7500  |

#### (実施例 2) オレンジ粉末ジュースの製造

下記の成分を水1000 g に溶解後、噴霧乾燥して、オレンジ粉末ジュースを製造した。

| 成 分                             | 重量 (g) |
|---------------------------------|--------|
| 誘導体 6                           | 0.023  |
| オレンジ・ジュースミクロンD-50 <sup>*1</sup> | 31.6   |
| 無水クエン酸                          | 4.0    |
| リンゴ酸                            | 8.0    |
| クエン酸ソーダ                         | 2.8    |
| オレンジ・ミクロンZD-0568 <sup>*2</sup>  | 4.8    |
| オレンジ・カラーペースW-6540 <sup>*3</sup> | 1.6    |
| フルーツミクロンCL-2068 <sup>*4</sup>   | 4.0    |
| ビタミンC                           | 2.0    |
| 粉末マルチトール                        | 41.177 |
| 合 計                             | 100    |



\* 1～4：高砂香料（株）製。

このようにして製造された粉末5gを水150mlに溶解して飲用とする。PSE約12%のオレンジジュースとなる。ここで、甘味倍率は、誘導体6：14000倍、オレンジ濃縮果汁固形分当たり：1、マルチトール：0.75として計算した。

製造された粉末5gをランダムに20カ所からサンプリングし、各試料毎に150mlの水に溶解して甘味強度を比較した。各サンプル毎の有意差は無く、PSE約12%相当の甘さであって、均一に混合分散されていた（ $n=20$ ）。

一方、上記成分を上記組成でただ単に粉体混合して得られた試料5gをランダムに20カ所からサンプリングして、同様に評価したところ、各サンプル間で甘味に大きな差があり、不均一な状態であることが確認された。

以上の如く、粉末同士を混合した場合に比べて、予め溶解し、噴霧乾燥することにより甘味が分散して好ましい甘味を呈した。これは、前記実施例1から理解されるように高甘味度を呈し、使用量が超微量であるので、単に粉体にしてふりかけたり、粉体同士混合しても甘味が均一に分散しないことによるものと考えられる。

### （実施例3）顆粒状品の製造

高甘味度甘味料であり、本発明に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体が有する物性を改善して、取り扱いが容易な甘味料組成物を提供する。

該誘導体の原末は一般に細かい針状の結晶で、比容が大きく、飛散し易い。更に、水に対する分散性、溶解性は共に低い。このため、原末のままで使用する場合には、溶解時にいわゆるダマ（難溶性の固まり）が生成し、溶解が困難となる。また、該誘導体はショ糖の4000倍から50000倍以上の甘味度を有するので原末のままで使用する場合には、極微量を精確に計量しなければならないし、また均一に混合する必要がある。

しかしながら、以下に示す方法により飛散性が無く、溶解性や、分散性等の物性が改善され、該誘導体が均一に配合された顆粒状品を製造することができた。

（例1）

無水乳糖87重量部とデキストリン8重量部とを混合した後、これに誘導体 2（甘味倍率5000倍）0.2重量部を水15重量部に溶解した液を添加混練し、押し出し造粒、乾燥を行い顆粒状品を得た。甘味倍率：約10倍。

この物性を測定した結果は以下の通りである。

粗比容：1.47cc/g、密比容：1.46cc/g、16メッシュ下～80メッシュ上に80%、溶解速度<sup>\*1</sup>：温水（40℃）約35秒、冷水（10℃）約26秒、分散性：ダマを作らず速やかに分散、流動性：良好。

\* 1：溶解速度については、500mlビーカーに蒸留水を張り、マグネチックスターラーでやわらかく攪拌しながら試料1gを添加し、溶解時間を測定した。

また、同様の方法により、誘導体 2 の原末の溶解速度を測定したところ、温水の場合においても誘導体 2 の原末がダマとなり、5分間経過後も完全溶解には到らなかった。

（例 2）

デキストリン<sup>\*1</sup>90重量部、デキストリン<sup>\*2</sup>5重量部及び誘導体 1（甘味倍率22600倍）0.044重量部を溶解した水12重量部を配合した。

\* 1：アミコールH（日澱化学製）；

\* 2：アミコールNo. 1（日澱化学製）。

上記配合に従い、流動造粒法により顆粒状品を得た。甘味倍率：約10倍。

例 1 と同様の方法により溶解速度その他を測定した。その結果、粗比容3.48cc/g、密比容：2.87cc/g、微細顆粒約260ミクロン、溶解速度<sup>\*3</sup>：温水（40℃）約15～20秒、冷水（10℃）約60秒、分散性、ダマを作らず速やかに分散、流動性：良好。

\* 3：測定法は前記の通り。

（実施例 4）卓上甘味剤の製造

下記の成分を有する甘味剤顆粒を流動造粒法により製造した。その際、誘導体 1 は加水部分の水に溶解して使用した。造粒の条件等は次の通りである。

コーティング機種：VG-1200、仕込み量：260Kg、主軸回転数：50rpm、造粒軸回転数：900rpm、加水率：1.0%、混合時間：5分、熱風温度：80℃、排風温度：40

℃で終了、粒子径：約700 $\mu$ m、微粉率（250 $\mu$ m pass）：2.5%。

| 成 分     | 重量 (Kg) | 組成 (%) |
|---------|---------|--------|
| 誘導体 1   | 0.21    | 0.031  |
| アスパルテーム | 1.38    | 0.206  |
| エリスリトール | 666.67  | 99.469 |
| 香料      | 1.97    | 0.294  |
| 合計      | 670.23  | 100    |

製造された甘味剤0.94gを140ml（標準のコーヒーカップの容量）のコーヒー溶液に添加した場合、そのコーヒー溶液の甘味強度はPSE 5%相当である。この甘味剤の甘味強度比は、誘導体 1：アスパルテーム：エリスリトール＝4：0.5：0.5である。ここで、誘導体 1 のPSE 4%時の甘味倍率を18500倍として、またアスパルテームのPSE0.5%時で360倍として、エリスリトールはPSE0.5%時の0.75倍として計算した。

得られた試料0.94gを20箇所からランダムにサンプリングして、140mlのコーヒー溶液に添加して、そのコーヒー溶液の甘味強度を比較したところ、各サンプル毎の有意差は無く、PSE 5%相当の甘さであった（n＝20）。試料中の混合物は均一に混合分散されていた。

一方、上記成分を上記組成で、ただ単に粉体混合して得られた試料0.94gをランダムにサンプリングして、同様にコーヒー溶液に添加して評価したところ、各サンプル間で甘味に大きな差があり、不均一な状態であることが確認された（n＝20）。

#### （実施例 5）フォンダン様食品の製造

フォンダンはショ糖を過飽和にして刺激を与えてショ糖の細かい結晶を生じさせたもので、洋菓子のデコレーションや和菓子の砂糖衣として用いられている。フォンダンはショ糖の極微小な結晶の周りをシロップで包んだような特有の組織

から成るため、本発明に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体による甘味料組成物をショ糖の代替に使用した場合には、このような組織を形成できないことが確かめられている。

一方、グルコース、当該誘導体及び水を100:0:10~100:1:20の重量比で、又はグルコース、ラクトース、当該誘導体及び水を90:10:0:10~10:90:1:20の重量比で含有してなるフォンダン様食品を製造した。

(例1) 誘導体2 (甘味倍率5000倍として) の使用

グルコース (100 g)、誘導体2 (0.04 g) 及び水 (20 g) を予め混合し、18分間加熱し、品温を115℃とした後、冷却して品温60℃になったところで攪拌しフォンダン様食品を製造した。このフォンダン様食品の甘味倍率はショ糖の約2.2倍である (グルコースの甘味倍率を0.6とした場合)。

(例2) 誘導体1 (甘味倍率22600倍として) の使用

グルコース (50 g)、ラクトース (50 g) 及び水 (20 g) を混合し、115℃まで加熱し、次いで90℃まで冷却した後、誘導体1 (0.0088 g) を添加して混合攪拌しフォンダン様食品を製造した。このフォンダン様食品の甘味倍率はショ糖の約2倍である (ラクトースの甘味倍率を0.2とした場合)。

(実施例6) チョコレートの製造

下記組成で下記の通常の方法でチョコレートを製造した。但し、誘導体8については香料と共に磨砕混合時に添加した。

| 成 分    | 配合量 (g/100ml) |
|--------|---------------|
| 誘導体 8  | 0.0015        |
| マルチトール | 40            |
| カカオマス  | 27            |
| カカオバター | 23            |
| 全脂粉乳   | 10            |
| レシチン   | 0.4           |
| 香料     | 0.1           |

カカオマス、カカオバター、全脂粉乳、マルチトール及びレシチンを予備混合した後、磨砕混合 (Refining) し、精練 (Couching)、調温 (Tempering)、充填、冷却及び熟成を経てチョコレートを製造した。虫歯の原因にならない、カロリーの低減された、軽い風味のチョコレートが得られた。

#### (実施例 7) チューインガムの製造

下記の組成 1 の成分を順次、120℃に加熱したニーダーに投入し、10分融解混合した。このとき、誘導体 2 はポリ酢酸ビニルに予め溶解しておいた。続いて、組成 2 の成分を順次そのニーダーに投入し、同様に10分間融解混合した。これを常温までに冷却してガムベースとして使用した。このガムベースを用いて組成 3 の成分を順次75℃に加熱したニーダーに投入し、加熱を中止し、12分間混合してローラで圧延後、チューインガムを製造した。

組成 1 :

| 成 分     | 配合量 (%) |
|---------|---------|
| 誘導体 2   | 0.0003  |
| ポリ酢酸ビニル | 40      |
| モノグリセリド | 3.5     |
| ポリブテン   | 3.5     |

組成 2 :

| 成 分    | 配合量 (%) |
|--------|---------|
| タルク    | 17      |
| ジェルトン  | 10      |
| ワックス   | 6       |
| エステルガム | 20      |

組成 3 :

| 成 分        | 配合量 (%) |
|------------|---------|
| ガムベース      | 20      |
| 粉 糖        | 54      |
| 水あめ（水分20%） | 18      |
| ソルビトール     | 10      |
| 香 料        | 2       |
| 乳化剤        | 1       |

比較例として組成 1 で誘導体 2 を添加しないでチューインガムを製造した。それらを一昼夜常温で保存した（熟成）。

（官能評価）

チューインガム 3 g を咀嚼し、口中で感じる甘味の経時変化を記録した。比較例のチューインガムは咀嚼後 4 分で甘味が消失し、ガムベース由来のエグ味、渋味が感じられた。しかし、ガム生地に微量の誘導体 2 を配合したチューインガムは咀嚼開始 5 分後も甘味が感じられ、20 分間甘味持続効果が観られた。また、ガムベース由来のエグ味、渋味は感じられなかった。

（実施例 8）誘導体 1 による液状甘味料組成物の製造

誘導体 1（甘味倍率は 22600 倍）の 1.0 重量部を水 70 重量部に添加して（誘導体 1

の25℃における水に対する溶解度は0.152g/100ml)、ホモゲナイザーで均質化した後、日本食品加工(株)製異性化糖、商品名「フジクラフト」(水分25%、甘味倍率:0.75倍)を70重量部添加し、更に均質化を行いその誘導体1含有懸濁液(スラリー)と「フジクラフト」2000重量部とを「ロボクープ」(TK. SUPPLIES(株)製)により5分間真空混合し、懸濁液状甘味料組成物を製造した。25℃における「フジクラフト」に対する誘導体1の溶解度は0.035g/100mlであった。また、上記で得た懸濁液状甘味料組成物中の誘導体1の濃度は0.047g/100ml(=1/2141;比重1として)である。

この懸濁液状の甘味料組成物1mlは11.3\*のショ糖の甘味を有するので、0.5mlをコーヒーカップの標準容量である140mlのコーヒーに滴下すると、ショ糖4%相当の甘さのコーヒーが得られる。

\*:甘味度計算

|            |                           |
|------------|---------------------------|
| 誘導体1より     | $1 \times 22600$          |
| 「フジクラフト」より | $(70 + 2000) \times 0.75$ |
| 合計         | 24152.5                   |

従って、1g、比重1とすると1ml当たり、 $11.3 = 24152.5 / 2141$ となる。

20mlメスシリンダーに該懸濁液状の甘味料組成物を入れ、水分が蒸発しないように上部を透明ラップで包み、室温下で60日間静置したが、誘導体1の沈降は観られなかった。その懸濁液状の甘味料組成物の粘度は410mPa.s(センチポイズ:20℃、東京計器(株)製デジタル粘度計DVM-B型、ローターNo.2、30rpm、1分)であった。

同様に、誘導体1の1.0重量部を水70重量部に添加してホモゲナイザーで均質化した懸濁液を同様にして室温下で7日間静置したところ懸濁物は全て沈降した。

該懸濁液状甘味料組成物を製造後、その0.5mlを添加した140mlのコーヒーを、ショ糖5.6gを添加した140mlコーヒー(ショ糖4%)を比較対照として官能評価を行ったところ、甘味に対して有意差は観られなかった(パネラー10名使用)。また、該懸濁液上の甘味料組成物を密閉した容器に入れ、室温で60日間静

置後、その0.5mlを添加した140mlのコーヒーを、同様に、ショ糖5.6gを添加した140mlのコーヒーと比較し官能評価を行ったところ、有意差は観られず、美味しいコーヒーが得られた。このことから、誘導体1が分解しておらず、安定であることが分かった。

該誘導体の懸濁液50g（誘導体含有量0.0234g）を500mlの水（25℃）に攪拌しながら添加し（200rpm）、完全に溶解するまでの時間を測定したところ、50秒であった。対照品として誘導体1の粉末を0.0234gを同様に500mlの水（25℃）に攪拌しながら添加し、完全に溶解するまでの時間を測定したところ、3分以上を要した。

以上の実施例8の結果から、本発明の甘味料組成物が安定に得られることが理解され、また、水単独の場合に比較して異性化糖等の安定化剤を添加することによりその安定性が一段と増大することも確かめられた。

#### （実施例9）誘導体2による液状甘味料組成物の製造

下記に示す組成の懸濁媒体を製造した。

| 成 分                 | 重量（g） |
|---------------------|-------|
| D-ソルビトール（70％水溶液）    | 303   |
| 脱気蒸留水               | 45    |
| ナトリウム・ベンゾエイト        | 0.62  |
| ナトリウム・カルボキシメチルセルロース | 0.03  |
| ポリソルベート80           | 1.35  |
| 合 計                 | 350   |

上記組成を構成する成分のうち高溶解、高分散のための安定化剤として使用するD-ソルビトールは呈味質改善と粘度形成（賦形剤）にも併せて期待して用いたものであり、脱気蒸留水は溶存気体及び溶存イオンの誘導体2粒子の沈降速度への影響を取り除くために使用した。また、ナトリウム・ベンゾエイトは防カビ剤



として使用し、ポリソルベート80は界面活性剤として誘導体2の溶解性をより高めるために用いた。ナトリウム・カルボキシメチルセルロースは、分散安定化剤、特に増粘安定化剤として使用した。尚、この懸濁液の粘度は約56 mPa・s（センチポイズ、測定条件：20℃、ローターNo. 2、30rpm、1分、東京計器（株）デジタル粘度計DVM-B型）であった。

上記懸濁媒体（分散媒）58.3gを100mlビーカーに分取し、誘導体2の粉末（粒度[メジアン径]は約12 $\mu$ mに揃えた。）を0.160gを秤り取り（甘味強度は比較例と同じ）、ビーカーに加え、攪拌子を用いて攪拌した（20℃で30分）。その後、ビーカーから50ml容のメスシリンダーに懸濁液を入れて静置し、経時的に上澄液量を測定した（20℃）。誘導体2の水に対する溶解度は0.009g/100ml（25℃）である。対照品として、試料にアスパルテームを使用した。

| 試料No.   | 甘味料     | 甘味倍率<br>(対ショ糖) | 使用量 (g) | 対分散媒<br>58.3g (%) |
|---------|---------|----------------|---------|-------------------|
| 1       | 誘導体2    | 5000           | 0.160   | 0.27              |
| 2 (比較例) | アスパルテーム | 200            | 4       | 6.86              |

経過時間における上澄液量（ml）を下記に示す。

| 試料No.   | 0時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 3ヵ月  |
|---------|-----|------|------|------|------|
| 1       | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    |
| 2 (比較例) | 0   | 9    | 18   | 25   | 全て沈降 |

この結果、本発明品については上澄液に沈降は観られなかった。誘導体2を懸濁使用することにより、より安定した（沈降しない）かつ甘味が均一に分散した高甘味度懸濁液状甘味料組成物を提供することができる。特に、低粘度下（例えば、100mPa・s以下）でも、安定した懸濁液状甘味料組成物を提供することができるので、コーヒーや紅茶に1～2滴添加するのに、流動性が良く、使い勝手が良

い卓上甘味剤或いは携帯甘味剤を提供することができる。例えば、得られた該懸濁液状甘味料組成物0.5gを140mlのコーヒーに添加すると、ショ糖約5%相当の甘味が得られる。また、自動販売機等での使用にも好適である。更に、甘味剤として氷菓にかけたり、料理後の甘味の付与にも使用することができることが理解される。

尚、誘導体1で同じ甘味度の甘味料組成物を製造したい場合には、上記懸濁媒体（分散媒体）58.3gに誘導体1を0.035g（4/22600）を添加すればよい。この場合には、誘導体1は溶解し溶液状態となる。目的によりその濃度を考慮して溶液状態で使用したい場合には何等懸濁させなくともよい。得られる該液状甘味料組成物0.5gを140mlのコーヒーに添加すると、ショ糖約5%相当の甘味が得られる。誘導体1の水に対する溶解度は0.152g/100ml（25℃）である。

以下に、本発明に使用するアスパルチルジペプチドエステル誘導体の製造例を示す。

#### （製造例1）誘導体1の製造

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

N-tert-ブトキシカルボニル- $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル485mg（1.0ミリモル）に4N-HCl/ジオキサン溶液5mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に5%炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加え、酢酸エチル30mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮して、 $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル385mgを粘ちような油状物として得た。

上記 $\beta$ -O-ベンジル- $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル385mg（1.0ミリモル）をテトラヒドロフラン（THF）15mlに溶解し、溶液を0℃に保った。これに、3-ベンジルオキシ-4-メトキシシンナムアルデヒド268mg（1.0ミリモル）、酢酸0.060ml（1.

0 ミリモル) 及び  $\text{NaBH(OAc)}_3$  18 mg (1.5 ミリモル) を加え、  
0℃で1時間、更に室温で1夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 30 ml で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (Preparative Thin Layer Chromatography: PTLC) で精製し、N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロペニル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 523 mg (0.82 ミリモル) を粘ちょうな油状物として得た。

上記 N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロペニル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 523 mg (0.82 ミリモル) をメタノール 30 ml と水 1 ml の混合溶媒に溶解し 10%パラジウム炭素 (50%含水) 200 mg を加えた。これを水素気流下に室温で3時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残渣を PTLC で精製して N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 228 mg (0.48 ミリモル) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50-1.60 (m, 2H), 2.15-2.40 (m, 6H), 2.87-2.97 (dd, 1H), 3.05-3.13 (dd, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.50-4.60 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H), 8.52 (d, 1H), 8.80 (brs, 1H)。

ESI-MS 459.2 ( $\text{MH}^+$ )。

#### (製造例2) 誘導体2の製造

N-[N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]

ル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの合成

4 - メトキシシンナムアルデヒド 405 mg (2.5 ミリモル)、アスパルテーム 735 mg (2.5 ミリモル) 及び 10% パラジウム炭素 (50% 含水) 350 mg をメタノール 15 ml と水 5 ml の混合溶媒に加え、これを水素気流下、室温で一夜攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓に酢酸エチル 30 ml を加えしばらく攪拌した後、不溶物を濾過して集めた。少量の酢酸エチルで集めた不溶物を洗った後、これに酢酸エチル-メタノール (5:2) の混合溶媒 50 ml を加えしばらく攪拌した。不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮した所、残滓全体が固化した。これを減圧下に乾燥した後、メタノール-水の混合溶媒から再結晶して N - [N - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - L -  $\alpha$  - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルを総収率 43.4% で固体として得た。

#### (製造例 3) 誘導体 3 の製造

N - [N - [3 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - メチルブチル] - L -  $\alpha$  - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの合成

N - t - ブトキシカルボニル -  $\beta$  - O - ベンジル -  $\alpha$  - L - アスパルチル - L - フェニルアラニン メチルエステル 703 mg (1.45 ミリモル) に 4 N - HCl / ジオキサン溶液 10 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残滓に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮して、 $\beta$  - O - ベンジル -  $\alpha$  - L - アスパルチル - L - フェニルアラニン メチルエステル 557 mg (1.45 ミリモル) を粘稠な油状物として得た。

上記  $\beta$  - O - ベンジル -  $\alpha$  - L - アスパルチル - L - フェニルアラニン メチルエステル 557 mg (1.45 ミリモル) をテトラヒドロフラン (THF) 15 ml に溶解し、この溶液を 0℃ に保った。これに、3 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - メチルブチルアルデヒド 432 mg (1.45

ミリモル)、酢酸0.083ml (1.45ミリモル)及びNaB(OAc)<sub>3</sub> H462mg (2.18ミリモル)を加え、0℃で1時間、更に室温で1夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加え、酢酸エチル50mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残滓を分取薄層クロマトグラフィー(PTLC)で精製し、N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル832mg (1.25ミリモル)を粘稠な油状物として得た。

上記N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル832mg (1.25ミリモル)をメタノール25mlと水2mlの混合溶媒に溶解し10%パラジウム炭素(50%含水)350mgを加えた。これを水素雰囲気下に室温で3時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。付着した臭いを除くために残滓をPTLCで精製してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル400mg (0.82ミリモル)を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.14 (s, 6H), 1.54-1.68 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 3H), 2.24-2.34 (dd, 1H), 2.84-2.94 (dd, 1H), 3.00-3.08 (dd, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.46-4.55 (m, 1H), 6.60-6.65 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10-7.28 (m, 5H), 8.45 (d, 1H), 8.75 (br s, 1H)。

ESI-MS 487.3 (MH<sup>+</sup>)

(製造例4) 誘導体4の製造

N- [N- [3- (3-メチル-4-ヒドロキシフェニル) -3-メチルブチル] -L- $\alpha$ -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3- (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) -3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3- (3-メチル-4-ベンジルオキシフェニル) -3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は製造例3と同様にしてN- [N- [3- (3-メチル-4-ヒドロキシフェニル) -3-メチルブチル] -L- $\alpha$ -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率63.2%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.14 (s, 6H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 3H), 2.25 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.14-6.73 (m, 5H), 8.46 (d, 1H), 9.01 (br s, 1H)。

ESI-MS 471.4 ( $\text{MH}^+$ )

#### (製造例5) 誘導体5の製造

N- [N- [3- (4-メトキシフェニル) -3-メチルブチル] -L- $\alpha$ -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3- (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) -3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3- (4-メトキシフェニル) -3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は製造例3と同様にしてN- [N- [3- (4-メトキシフェニル) -3-メチルブチル] -L- $\alpha$ -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率72.2%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (s, 6H), 1.62-1.7

2 (m, 2H), 2.04–2.20 (m, 3H), 2.24–2.34 (dd, 1H), 2.84–2.94 (dd, 1H), 2.95–3.07 (dd, 1H), 3.30–3.35 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.46–4.54 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.14–7.28 (m, 7H), 8.43 (d, 1H)。

ESI-MS 471.3 (MH<sup>+</sup>)

(製造例6) 誘導体6の製造

N-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドの代わりに3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メチルブチルアルデヒドを用いる以外は製造例3と同様にしてN-[N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルブチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率64.5%で固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.15 (s, 6H), 1.58–1.72 (m, 2H), 2.04–2.20 (m, 3H), 2.24–2.34 (dd, 1H), 2.85–2.94 (dd, 1H), 3.00–3.08 (dd, 1H), 3.30–3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46–4.55 (m, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.10–7.27 (m, 5H), 8.44 (d, 1H), 9.15 (brs, 1H)。

ESI-MS 457.3 (MH<sup>+</sup>)

(製造例7) 誘導体7の製造

N-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシナムアルデヒドの代わりに2-ベンジルオキシ-4-メトキシキシシナムアルデヒドを用いる以外は製造例1と同様

にしてN-[N-[3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率54.4%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.52-1.57 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.26-2.41 (m, 4H), 2.88-3.11 (m, 2H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.53-4.59 (m, 1H), 6.28-6.36 (m, 2H), 6.88-6.90 (d, 1H), 7.19-7.29 (m, 5H), 8.55 (d, 1H)。

ESI-MS 459.3 ( $\text{MH}^+$ )。

#### (製造例8) 誘導体8の製造

N-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシシシナムアルデヒドの替わりに3-メチル-4-ベンジルオキシシシナムアルデヒドを用いる以外は製造例1と同様にしてN-[N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率32.2%で固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.50-1.58 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.09-2.30 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 4H), 2.89-3.09 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.54-4.59 (m, 1H), 6.65-6.83 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 5H), 8.52 (d, 1H), 9.04 (brs, 1H)。

ESI-MS 443.4 ( $\text{MH}^+$ )。



## (製造例 9) 誘導体 9 の製造

N-[N-[3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの合成

3-ベンジルオキシ-4-メトキシシナムアルデヒド 268 mg (1.0 ミリモル) の代わりに 3-(2, 4-ジベンジルオキシフェニル)-2-プロペンアルデヒド 345 mg (1.0 ミリモル) を用いる以外は製造例 1 と同様にして N-[N-[3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを総収率 42.6% で固体として得た。

ESI-MS 445.3 ( $MH^+$ )。

発明の効果

本発明によれば、前記一般式 (2)、特に (1) に含まれるアスパルチルジペプチドエステル誘導体 (1 種又は 2 種以上; 塩の形態にあるものも含まれる。) を、溶液状態で賦形剤 (増量剤、担体等を含む。) と均一に混合する (必要により乾燥工程が含まれる。) ことにより甘味が均一に分散混合する固形状甘味料組成物 (固形状食品の形態にあるものを含む。) を提供することができる。

本発明により、前記本発明の固形状甘味料組成物に使用する各種の賦形剤との均一な配合により前記一般式 (2)、特に (1) で示される誘導体の 1 種又は 2 種以上による単独使用では得られない均一な呈味性を有する固形状の高甘味度甘味料組成物を提供することができる。固形状の甘味剤や固形状の食品 (粉末ジュース等) として、また飲食品等均一な甘味を要求する製品の甘味付与剤として使用することができる。

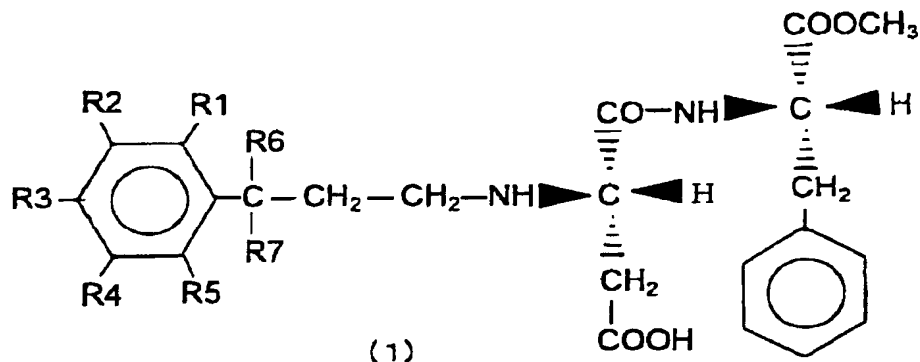
更に、本発明により、前記一般式 (2)、特に (1) で示されるアスパルチルジペプチドエステル誘導体の 1 種又は 2 種以上 (塩の形態にあるものも含まれる。) を水等の食用媒体中に含み、甘味料組成物として安定した溶液又は懸濁液 (本発明の液状甘味料組成物) を取得することができる。

この液状甘味料組成物は、溶解性、或いは分散性に特に優れ、飛散等の問題も無く作業性に優れ小さい場所に長期間保管可能で、甘味剤や飲食品として、また

飲食品等への甘味付与剤として簡便に使用することができる。例えば、冷菓、シロップ、ベンダーの甘味剤ではその優位性を発揮するが、これに限らず甘味の付与が求められる各種の製品に広く適用することができる。

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるアスパルチルジペプチドエステル誘導体(塩の形態にあるものを含む。)と固体状の賦形剤とを含有し、製造段階で少なくとも当該誘導体を溶液状態で混合する工程を含むことを特徴とする当該誘導体を均一に分散混合した固形状甘味料組成物:



但し、上記式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子、水酸基、メトキシ基及びメチル基の何れかを、 $R_6$ 及び $R_7$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子又はメチル基を、それぞれ表す。

$R_6$ と $R_7$ が異なる置換基を表す場合、これらの置換基が結合する炭素原子の立体配位は(R)、(S)及び(RS)の何れでもよい。

2. 前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体が、ショ糖に比して4,000倍を超える甘味強度を有する請求の範囲1記載の甘味料組成物。

3. 前記式中、 $R_3$ が水酸基又はメトキシ基であり、 $R_4$ 及び $R_5$ が水素原子である請求の範囲2記載の甘味料組成物。

4. 前記式中、 $R_1$ が水酸基である請求の範囲3記載の甘味料組成物。

5. 前記式中、 $R_1$ が水素原子である請求の範囲3記載の甘味料組成物。

6. 前記式中、 $R_2$ 、 $R_6$  及び  $R_7$  が水素原子である請求の範囲 4 記載の甘味料組成物。

7. 前記式中、 $R_2$  が水素原子、水酸基及びメチル基の何れかである請求の範囲 5 記載の甘味料組成物。

8. アスパルチルジペプチドエステル誘導体が、前記式中で  $R_1 \sim R_7$  が下記の置換基を表す誘導体 1 ～ 9 の少なくとも 1 種である請求の範囲 1 記載の甘味料組成物：

| 誘導体<br>番号 | $R_1$ | $R_2$  | $R_3$   | $R_4$ | $R_5$ | $R_6$  | $R_7$  |
|-----------|-------|--------|---------|-------|-------|--------|--------|
| 1         | H     | OH     | $OCH_3$ | H     | H     | H      | H      |
| 2         | H     | H      | $OCH_3$ | H     | H     | H      | H      |
| 3         | H     | OH     | $OCH_3$ | H     | H     | $CH_3$ | $CH_3$ |
| 4         | H     | $CH_3$ | OH      | H     | H     | $CH_3$ | $CH_3$ |
| 5         | H     | H      | $OCH_3$ | H     | H     | $CH_3$ | $CH_3$ |
| 6         | H     | H      | OH      | H     | H     | $CH_3$ | $CH_3$ |
| 7         | OH    | H      | $OCH_3$ | H     | H     | H      | H      |
| 8         | H     | $CH_3$ | OH      | H     | H     | H      | H      |
| 9         | OH    | H      | OH      | H     | H     | H      | H      |

9. 固体状の賦形剤が、糖類、糖アルコール類、オリゴ糖類及び多糖類に含まれる化合物の少なくとも 1 種である請求の範囲 1 記載の甘味料組成物。

10. 糖類がショ糖（ショ糖の誘導体を含む。）、転化糖、異性化糖、ブドウ糖、果糖、乳糖、麦芽糖、D-キシロース及び異性化乳糖を含み、糖アルコール類がマルチトール、ソルビトール、マンニトール、エリスリトール、キシリトール

ル、ラクチトール、パラチニット及び還元澱粉糖化物を含み、オリゴ糖類がフラクトオリゴ糖、マルトオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、大豆オリゴ糖及び乳果オリゴ糖を含み、多糖類がグルコマンナン、食物繊維（グアーガム酵素分解物、難消化性デキストリン、ポリデキストロース等を含む。）及び澱粉類（デキストリン、可溶性澱粉、加工澱粉等を含む。）を含む請求の範囲 9 記載の甘味料組成物。

11. アスパルチルジペプチドエステル誘導体を、アスパルチルジペプチドエステル誘導体と賦形剤の全量に対して 2 重量 ppm～95 重量%の範囲で含有する請求の範囲 1 記載の甘味料組成物。

12. 均一に溶解した組成物の溶液を乾燥して得られた請求の範囲 1 記載の甘味料組成物。

13. 濃縮乾燥、噴霧乾燥、凍結乾燥、押し出し造粒及び糖成型物への吸収法の何れかにより固形化された請求の範囲 1 記載の甘味料組成物。

14. 溶液を構成する溶媒が、水、アルコール、又は水及びアルコールの少なくとも 1 種を含む均一混合溶媒である請求の範囲 1 記載の甘味料組成物。

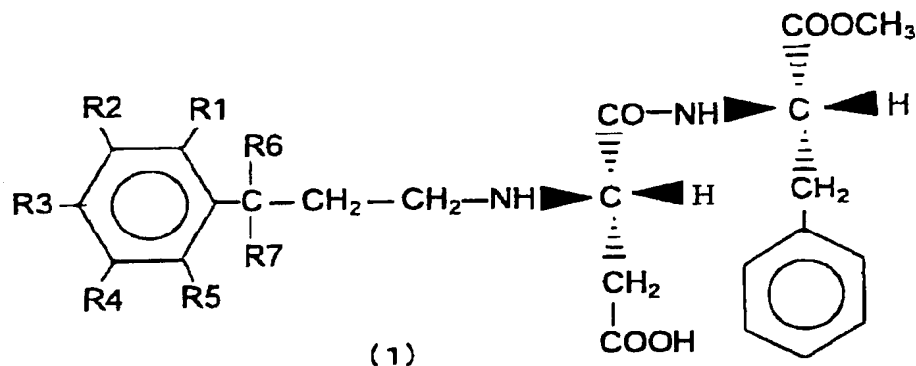
15. アスパルチルジペプチドエステル誘導体を含む溶液を賦形剤に均一に被覆することにより得られた請求の範囲 1 記載の甘味料組成物。

16. 甘味を有する固形状食品等である請求の範囲 1 記載の甘味料組成物。

17. 甘味剤、ジュース、コーヒー、ココア、粉末コーラ、紅茶、健康食品、チューインガム、チョコレート、医薬品及び固形状歯磨き剤の少なくとも 1 種である請求の範囲 1 記載の甘味料組成物。

18. 請求の範囲1～17記載の甘味料組成物を使用して得られたことを特徴とする固体状又は液体状飲食品等。

19. 下記一般式(1)で示されるアスパルチルジペプチドエステル誘導体(塩の形態にあるものを含む。)の少なくとも1種を食用媒体に溶解した溶液を含有することを特徴とする液状甘味料組成物。



但し、上記式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子、水酸基、メトキシ基及びメチル基の何れかを、 $R_6$ 及び $R_7$ はそれぞれ相互に独立していて、水素原子又はメチル基を、それぞれ表す。

$R_6$ と $R_7$ が相互に異なる置換基を表す場合、これらの置換基が結合する炭素原子の立体配位は(R)、(S)及び(RS)の何れでもよい。

20. 前記アスパルチルジペプチドエステル誘導体が、ショ糖に比して4,000倍を超える甘味強度を有する請求の範囲19記載の甘味料組成物。

21. 前記式中、 $R_3$ が水酸基又はメトキシ基であり、 $R_4$ 及び $R_5$ が水素原子である請求の範囲20記載の甘味料組成物。

22. 前記式中、 $R_1$ が水酸基である請求の範囲21記載の甘味料組成物。

23. 前記式中、 $R_1$ が水素原子である請求の範囲21記載の甘味料組成物。

24. 前記式中、 $R_2$ 、 $R_6$  及び  $R_7$  が水素原子である請求請求の範囲22記載の甘味料組成物。

25. 前記式中、 $R_2$  が水素原子、水酸基及びメチル基の何れかである請求の範囲23記載の甘味料組成物。

26. アスパルチルジペプチドエステル誘導体が、前記式中で  $R_1 \sim R_7$  が下記の置換基を表す誘導体 1 ～ 9 の少なくとも 1 種である請求の範囲19記載の甘味料組成物：

| 誘導体<br>番号 | $R_1$ | $R_2$           | $R_3$            | $R_4$ | $R_5$ | $R_6$           | $R_7$           |
|-----------|-------|-----------------|------------------|-------|-------|-----------------|-----------------|
| 1         | H     | OH              | OCH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | H               |
| 2         | H     | H               | OCH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | H               |
| 3         | H     | OH              | OCH <sub>3</sub> | H     | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 4         | H     | CH <sub>3</sub> | OH               | H     | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 5         | H     | H               | OCH <sub>3</sub> | H     | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 6         | H     | H               | OH               | H     | H     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 7         | OH    | H               | OCH <sub>3</sub> | H     | H     | H               | H               |
| 8         | H     | CH <sub>3</sub> | OH               | H     | H     | H               | H               |
| 9         | OH    | H               | OH               | H     | H     | H               | H               |

27. 糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類に含まれる化合物の少なくとも 1 種を含有する請求の範囲19記載の甘味料組成物。

28. 糖類が、ショ糖（ショ糖の誘導体を含む。）、転化糖、異性化糖、ブドウ糖、果糖、乳糖、麦芽糖、D-キシロース及び異性化乳糖を含み、糖アルコール類が、マルチトール、ソルビトール、マンニトール、エリスリトール、キシリ

トール、ラクチトール、パラチニット及び還元澱粉糖化物を含み、オリゴ糖類が、フラクトオリゴ糖、マルトオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、大豆オリゴ糖及び乳化オリゴ糖を含む請求の範囲27記載の甘味料組成物。

29. 食用媒体が液状媒体であり、前記誘導体の少なくとも1種を液状媒体に対する溶解度より高濃度に含有する懸濁液の状態にある請求の範囲19記載の甘味料組成物。

30. 前記誘導体の少なくとも1種を液状媒体に対する溶解度よりも高濃度に含有する懸濁液と液状媒体とを混合することにより得られた請求の範囲29記載の甘味料組成物。

31. 液状媒体が水、又は水と、糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類に含まれる化合物の少なくとも1種とを含有する水溶液である請求の範囲29記載の甘味料組成物。

32. 前記混合が真空混合である請求の範囲30記載の甘味料組成物。

33. 前記誘導体の少なくとも1種と液状媒体とを混合し、次いで水を含み又は含まない糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類に含まれる化合物の少なくとも1種を混合することにより得られた請求の範囲31記載の甘味料組成物。

34. 均一な懸濁液の状態にある請求の範囲29～33記載の甘味料組成物。

35. 甘味剤、飲食品の形態にある請求の範囲19～34記載の甘味料組成物。

36. 請求の範囲19～35何れか記載の甘味料組成物を使用して得られたことを特徴とする飲食品、その他甘味を付与された製品。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06629

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07K5/075, A23L1/236, A23L1/22, A23L2/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07K5/075, A23L1/236, A23L1/22, A23L2/60

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X         | WO, 9411391, A1 (Nofre Cloude),<br>10 November, 1993 (10.11.93)<br>& US, 5480668, A & EP, 669935, A1<br>& JP, 8-503206, T2 | 1-36                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 December, 2000 (19.12.00)

Date of mailing of the international search report  
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

|  |   |                  |
|--|---|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))<br>Int.Cl <sup>7</sup> C07K5/075, A23L1/236, A23L1/22, A23L2/60  |   |                  |
| B. 調査を行った分野<br>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))<br>Int.Cl <sup>7</sup> C07K5/075, A23L1/236, A23L1/22, A23L2/60  |   |                  |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの   |   |                  |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)<br>CA (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)  |   |                  |
| C. 関連すると認められる文献  |   |                  |
| 引用文献の<br>カテゴリー*  | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| X  | WO, 9411391, A1 (Nofre Cloude) 10.11月.1993 (10.11.93)<br>& US, 5480668, A & EP, 669935, A1 & JP, 8-503206, T2 | 1-36             |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。   |   |                  |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |   |                  |
| 国際調査を完了した日<br>19.12.00   | 国際調査報告の発送日<br>26.12.00  |                  |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号 100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号  | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>小暮 道明<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3448  |                  |